

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

26.11.2004

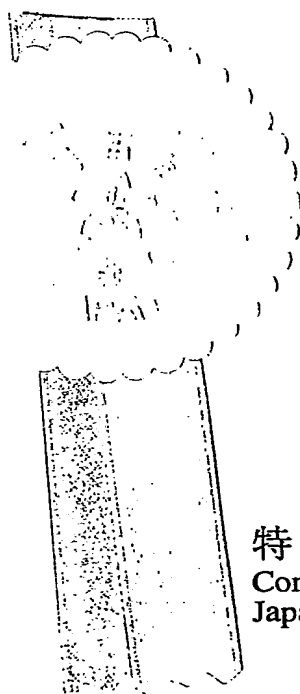
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 1 月 2 7 日  
Date of Application:

出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 3 9 7 3 0 7  
Application Number:  
[ST. 10/C]:            [ J P 2 0 0 3 - 3 9 7 3 0 7 ]

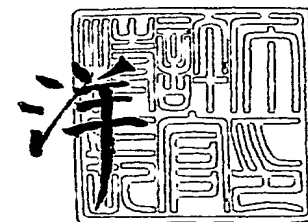
出      願      人            株式会社資生堂  
Applicant(s):



特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

2 0 0 5 年   1 月 1 3 日

小 川



【書類名】 特許願  
【整理番号】 SHI15005  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 A61K 7/48  
A61K 7/00

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
【氏名】 上沼 三紀子

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
【氏名】 末継 勝

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
【氏名】 飯田 年以

【発明者】  
【住所又は居所】 神奈川県横浜市都筑区早渕 2 - 2 - 1 株式会社資生堂 リサーチセンター（新横浜）内  
【氏名】 猪股 慎二

【特許出願人】  
【識別番号】 000001959  
【氏名又は名称】 株式会社資生堂

【代理人】  
【識別番号】 100088214  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 生田 哲郎

【選任した代理人】  
【識別番号】 100100402  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 名越 秀夫

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 061218  
【納付金額】 21,000円

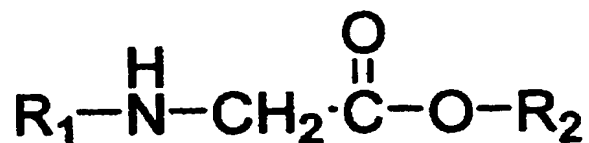
【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

下記一般式 (1)、(2) 及び (3) で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の 1 種又は 2 種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

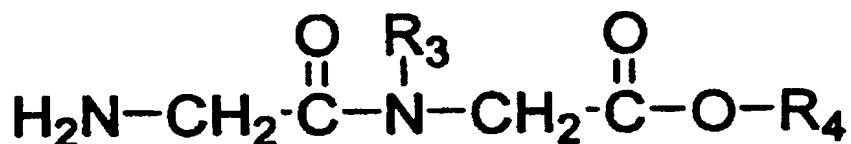
【化 1】



(1)

(一般式 (1) 中、 $\text{R}_1$  は炭素数 2 ～ 18 のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基を表し、 $\text{R}_2$  は水素原子、炭素数 1 ～ 18 の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は 1 ～ 3 個の炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。)

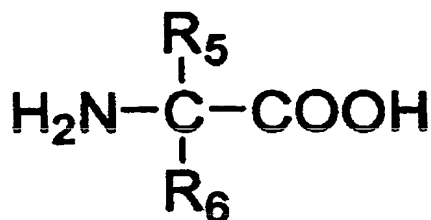
【化 2】



(2)

(一般式 (2) 中、 $\text{R}_3$  は水素原子又はメチル基を表し、 $\text{R}_4$  は水素原子、炭素数 1 ～ 18 の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は 1 ～ 3 個の炭素数 1 ～ 4 個のアルキル基、炭素数 1 ～ 4 個のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、 $\text{R}_3$  が水素原子である時、 $\text{R}_4$  は水素原子ではない。)

【化 3】



(3)

(一般式(3)中、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は同一もしくは異なってもよい炭素数1～4のアルキル基を表し、また、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は一緒に炭素数4～7のシクロアルキル基を形成してもよい。)

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式(1)中、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の一般式(1)中、R<sub>1</sub>がカルバモイル基、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 4】

請求項 1 に記載の一般式(1)中、R<sub>1</sub>がフェニル基、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の一般式(1)中、R<sub>1</sub>がエチル基、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の一般式(1)中、R<sub>1</sub>がニコチノイル基、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の一般式(2)中、R<sub>3</sub>がメチル基である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 8】

請求項 1 に記載の一般式(3)中、R<sub>5</sub>と R<sub>6</sub>が一緒にシクロペンタメチレン基である、請求項 1 記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の 1 種又は 2 種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 8 のいずれか一項に記載の一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の 1 種又は 2 種以上を含有する皮膚外用組成物。

【請求項 11】

請求項 10 に記載の一般式(1)中、R<sub>2</sub>が水素原子である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 12】

請求項 10 に記載の一般式(1)中、R<sub>1</sub>がカルバモイル基、R<sub>2</sub>が水素原子である、請

求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 13】

請求項 10 に記載の一般式 (1) 中、 $R_1$  がフェニル基、 $R_2$  が水素原子である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 14】

請求項 10 に記載の一般式 (1) 中、 $R_1$  がエチル基、 $R_2$  が水素原子である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 15】

請求項 10 に記載の一般式 (1) 中、 $R_1$  がニコチノイル基、 $R_2$  が水素原子である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 16】

請求項 10 に記載の一般式 (2) 中、 $R_3$  がメチル基である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【請求項 17】

請求項 10 に記載の一般式 (3) 中、 $R_5$  と  $R_6$  が一緒にシクロペンタメチレン基である、請求項 10 記載の皮膚外用組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】不全角化抑制剤及び皮膚外用組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤、不飽和脂肪酸により惹起される肌荒れを防止・改善する、肌荒れ防止・改善剤、及び不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善の機能を有する皮膚外用組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、特に若い女性を中心として、毛穴の目立ちに対する悩みは大きくなっており、これを改善する皮膚外用組成物が必要とされてきた。しかし毛穴が目立つメカニズムは明らかではなく、収斂化粧水や角栓の除去による対応が一般的である。あるいはファンデーションで見た目の改善を図ることも多い。しかし、例えば収斂化粧水は、肌を引き締めることを目的にしており、アルコールにより一時的に皮膚表面温度を下げたり、有機酸などにより、蛋白質を凝固させたりする作用による。従って一時的に肌を引き締めるものであるため、皮膚への負荷が大きく、また毛穴の目立ちの根本的な解決となっておらず、その効果も充分ではなかった。

【0003】

一方、グリコール酸やアスコルビン酸誘導体に毛孔縮小効果があるという報告もある（例えば、非特許文献1参照。）ものの、その作用メカニズムや効果の程度など、不明な点も多い。

【0004】

また、角栓除去は毛穴につまった角栓を物理的に除去する方法であり、例えば、塩生成基を有する高分子化合物を含有した角栓除去剤（例えば、特許文献1参照。）、水不溶性シクロデキストリンポリマーを含有した化粧料（例えば、特許文献2参照。）、粘度が5～80 mPa・s/25℃の油分を50質量%以上含有した角栓除去化粧料（例えば、特許文献3参照。）等による除去が知られている。このような角栓を除去する方法では物理的な力が肌にダメージになることもあり、皮膚への副作用が問題となることがあった。またその効果も一時的で角栓がすぐに再生してしまうことや、角栓を除去すると逆に毛穴が大きくなってしまいうこともあり、必ずしも効果は充分とはいえなかった。

【0005】

本発明者らは、毛穴の目立ちを改善する皮膚外用組成物を開発すべく、毛穴の目立つメカニズムについて鋭意検討を行い、

(1) 毛孔部周囲のすり鉢状に窪んだ部分が毛穴として認識され、この部分が広いと目立つこと、

(2) さらにこのすり鉢状部分の角層が不全角化状態（本来消失しているはずの核が残存している）であること、

(3) 毛穴の目立つ人は皮脂量、特に不飽和脂肪酸が多いこと、

(4) この不飽和脂肪酸は不全角化の要因になること、

(5) 毛穴の目立ちは皮脂中の不飽和脂肪酸が要因となっている可能性が高いこと  
等を見出し、第102回日本皮膚科学会総会で発表した（非特許文献2参照。）。

【0006】

以上から、毛穴の目立つメカニズムに関しては、皮脂が原因で起こる不全角化が一因になっていることを明らかにした。さらに、不全角化を改善することにより、毛穴の目立ちが改善されることも明らかにした。

【0007】

【特許文献1】特開平5-97627号公報

【特許文献2】特開平5-105619号公報

【特許文献3】特開 2002-241260 号公報

【非特許文献1】矢沢等、フレグランスジャーナル、2002年、30巻、2号、p 54～56

【非特許文献2】飯田等、第102回日本皮膚科学会総会プログラム・抄録、2003年、103、p 846

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善等の機能を有する新規な不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤を提供すること、さらに前記機能を有する皮膚外用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

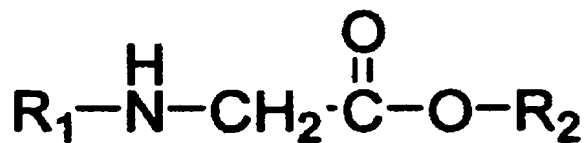
本発明者らは、上記課題を解決するために、前記知見に基づき不飽和脂肪酸による不全角化抑制作用を持つ化合物の探索研究を行った結果、特定のグリシン誘導体が前記作用を有し上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0010】

すなわち、本発明は、下記一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤である。

【0011】

【化4】



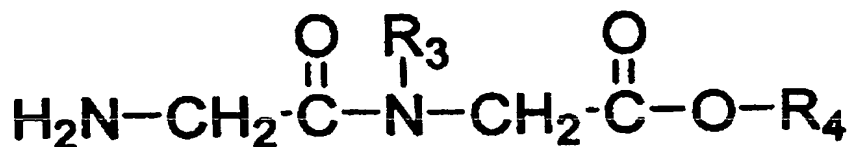
(1)

【0012】

(一般式(1)中、R<sub>1</sub>は炭素数2～18のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基を表し、R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は1～3個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。)

【0013】

【化5】



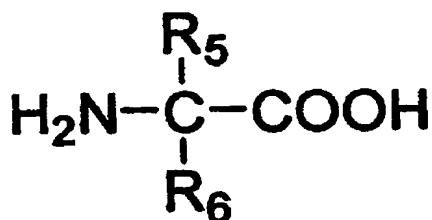
(2)

【0014】

(一般式(2)中、R<sub>3</sub>は水素原子又はメチル基を表し、R<sub>4</sub>は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は1～3個の炭素数1～4個のアルキル基、炭素数1～4個のアルコキシ基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、R<sub>3</sub>が水素原子である時、R<sub>4</sub>は水素原子ではない。)

【0015】

【化6】



(3)

(一般式(3)中、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は同一もしくは異なってもよい炭素数1～4のアルキル基を表し、また、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は一緒に炭素数4～7のシクロアルキル基を形成してもよい。)

【0016】

前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(1)中、R<sub>2</sub>が水素原子であることが好ましい。

【0017】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(1)中、R<sub>1</sub>がカルバモイル基、R<sub>2</sub>が水素原子であることが好ましい。

【0018】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(1)中、R<sub>1</sub>がフェニル基、R<sub>2</sub>が水素原子であることが好ましい。

【0019】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(1)中、R<sub>1</sub>がエチル基、R<sub>2</sub>が水素原子であることが好ましい。

【0020】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(1)中、R<sub>1</sub>がニコチノイル基、R<sub>2</sub>が水素原子であることが好ましい。



## 【0021】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式（2）中、 $R_3$ がメチル基であることが好ましい。

## 【0022】

また、前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式（3）中、 $R_5$ と $R_6$ が一緒にシクロペンタメチレン基であることが好ましい。

## 【0023】

さらに、本発明は前記一般式（1）、（2）及び（3）で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤である。

## 【0024】

さらに、本発明は前記一般式（1）、（2）及び（3）で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する皮膚外用組成物である。

## 【0025】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（1）中、 $R_2$ が水素原子であることが好ましい。

## 【0026】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（1）中、 $R_1$ がカルバモイル基、 $R_2$ が水素原子であることが好ましい。

## 【0027】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（1）中、 $R_1$ がフェニル基、 $R_2$ が水素原子であることが好ましい。

## 【0028】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（1）中、 $R_1$ がエチル基、 $R_2$ が水素原子であることが好ましい。

## 【0029】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（1）中、 $R_1$ がニコチノイル基、 $R_2$ が水素原子であることが好ましい。

## 【0030】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（2）中、 $R_3$ がメチル基であることが好ましい。

## 【0031】

前記皮膚外用組成物において、前記一般式（3）中、 $R_5$ と $R_6$ が一緒にシクロペンタメチレン基であることが好ましい。

## 【発明の効果】

## 【0032】

本発明によれば、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤、不飽和脂肪酸により惹起される肌荒れを防止・改善する、肌荒れ防止・改善剤が得られる。また、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善の機能を有する皮膚外用組成物が得られる。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0033】

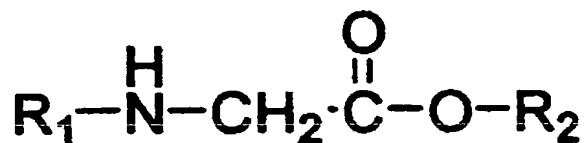
以下、本発明について詳述する。

## 【0034】

本発明においては、下記の一般式（1）、（2）及び（3）

## 【0035】

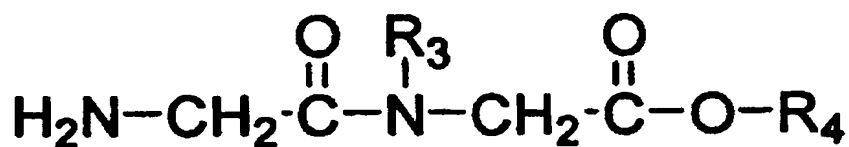
【化 7】



(1)

【0036】

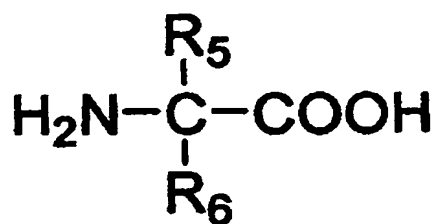
【化 8】



(2)

【0037】

【化 9】



(3)

【0038】

で示されるグリシン誘導体並びにその塩が用いられる。

【0039】

本発明においては、前記一般式(1)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。一般式(1)中の、 $R_1$ は炭素数2～18のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基である。前記炭素数2～18のアルキル基としては、例えばエチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、イソプロピル基等が挙げられる。また、ピリジルカルボニル基としては、例えばニコチノイル基等が挙げられる。これらの $R_1$ のうちで

は、エチル基、フェニル基、カルバモイル基、ニコチノイル基が好ましい。

#### 【0040】

R<sub>2</sub>は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基である。なお、前記ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は、1～3個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。これらのR<sub>2</sub>のうちでは、水素原子、炭素数1～3の直鎖アルキル基が好ましく、さらに水素原子、エチルが好ましく、特に水素原子が好ましい。

#### 【0041】

本発明においては、前記一般式(2)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。一般式(2)中の、R<sub>3</sub>は水素原子またはメチル基である。R<sub>4</sub>は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基である。なお、前記ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は、1～3個の炭素数1～4個のアルキル基、炭素数1～4個のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、R<sub>3</sub>が水素原子である時、R<sub>4</sub>は水素原子ではない。これらのR<sub>4</sub>のうちでは、水素原子、炭素数1～4の直鎖または分岐のアルキル基が好ましく、さらに水素原子、炭素数1～3の直鎖アルキル基が好ましく、特に水素原子、エチル基が好ましい。

#### 【0042】

本発明においては、前記一般式(3)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。一般式(3)中の、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は同一もしくは異なってもよい炭素数1～4のアルキル基であり、また、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>は一緒に炭素数4～7のシクロアルキル基を形成してもよい。

#### 【0043】

本発明に係るグリシン誘導体の塩の形成に用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩として、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。本発明において用いられる前記グリシン誘導体の塩は、公知の方法により調製することができる。

#### 【0044】

一般式(1)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、N-エチルグリシン、N-n-プロピルグリシン、N-iso-プロピルグリシン、N-n-ヘキシルグリシン、N-フェニルグリシン、N-フェニルグリシンエチルエステル、ヒダントイン酸、N-ニコチノイルグリシン、N-ニコチノイルグリシンエチルエステル並びにこれらの塩等が挙げられる。このうち、N-エチルグリシン、N-フェニルグリシン、ヒダントイン酸が好ましい。

#### 【0045】

一般式(2)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、グリシルサルコシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、グリシルサルコシンエチルエステル塩酸塩、グリシルサルコシンメチルエステル塩酸塩、グリシルグリシン $\alpha$ -ブチルエステル塩酸塩、グリシルグリシン $n$ -プロピルエステル塩酸塩、グリシルグリシンベンジルエステル塩酸塩等が挙げられる。このうち、グリシルサルコシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩が好ましい。

#### 【0046】

一般式(3)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、2-メチルアラニン、2-エチルアラニン、2-n-プロピルアラニン、2,2-ジエチルグリシン、1-アミノシクロペンタンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、1-アミノシクロヘプタンカルボン酸並びにこれらの塩等が挙げられる。このうち、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸が好ましい。

## 【0047】

本発明に係る前記一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩は、例えば試薬として市販されており、容易に入手することができる。また、公知の方法により合成することもできる。

## 【0048】

本発明に係る前記一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩は、いずれも後で証明するように、優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能、肌荒れを防止・改善する機能を有する。したがって、本発明に係る前記一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上(以下、前記一般式(1)、(2)及び(3)で示されるグリシン誘導体並びにその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を、「グリシン誘導体類」ともいう。)は、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤として有用である。

## 【0049】

さらに、前記グリシン誘導体類を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤として有用である。

## 【0050】

これらの不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び肌荒れ防止・改善剤は、前記本発明に係るグリシン誘導体類の前記新規な機能の発見に基づく新規で有用な用途である。

## 【0051】

本発明の前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び肌荒れ防止・改善剤は極めて応用範囲が広く、種々の分野に応用することができる。前記分野としては、例えば、医薬部外品を含む化粧品、医薬品、食品等が挙げられ、これらが好適である。

## 【0052】

本発明に係るグリシン誘導体類は皮膚外用組成物に配合され、不全角化抑制機能、毛穴縮小機能、肌荒れ防止・改善機能等の機能を有する皮膚外用組成物に調製される。

## 【0053】

したがって、本発明に係るグリシン誘導体類を含有する皮膚外用組成物は、不全角化抑制効果、毛穴縮小効果、肌荒れ防止・改善効果を発揮する皮膚外用剤組成物として有用である。

## 【0054】

本発明の皮膚外用組成物は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬などの毛穴の目立ちを改善する顔用化粧品、肌荒れを防止・改善する、特に顔用化粧品、足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等に好適に使用し得るものである。

## 【0055】

本発明に係るグリシン誘導体類が皮膚外用組成物に配合される場合、前記グリシン誘導体類の含有量は、皮膚外用組成物全量中、0.001~20.0質量%が好ましく、さらに好ましくは、0.01~10.0質量%であり、特に好ましくは0.2~5.0質量%である。

## 【0056】

本発明の皮膚外用組成物には、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば油分、界面活性剤、粉末、色材、水、高級アルコールおよびアルコール類、増粘剤、キレート剤、シリコン類、酸化防止剤、紫外線吸収剤、保湿剤、香料、各種薬効成分、防腐剤、pH調整剤など必要に応じて適宜配合することができる。

## 【0057】

上記任意配合成分のうち、界面活性剤の具体的な例としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム等の高級アルキル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレン(以下、POEという。)ラウリル硫酸トリエタノールアミン、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシンナトリウム等のN-

アシルサルコシン酸、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリッドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、モノラウロイルモノエタノールアミドPOEスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、

**【0058】**

N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸モノナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、カゼインナトリウム等のアニオン系界面活性剤；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム塩等のジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム等のカチオン系界面活性剤；

**【0059】**

2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキシド-1-カルボキシエチロキシ二ナトリウム塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤等の両性界面活性剤；

**【0060】**

ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタントリオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸塩等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POE・メチルポリシロキサン共重合体等の親油性非イオン性界面活性剤；

**【0061】**

POEソルビタンモノオレエート、POEソルビタンモノステアレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POEソルビットモノラウレート、POEソルビットモノオレエート、POEソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノオレエート、POEグリセリンジステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEコレスタノールエステル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、

**【0062】**

プルロニック等のプルアロニック型類、POE・POPモノブチルエーテル、POE・POPセチルエーテル、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POE脂肪酸アミド、POEアルキルアミン、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルエトキシジメチルアミンオキシド等の親水性非イオン性界面活性剤等の界面

活性剤を挙げることができる。

【0063】

また、高級アルコール類としては、例えばラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール等の直鎖アルコール、モノステアリルグリセリンエーテル、ラノリンサルコール、コレステロール、フィトステロール、イソステアリルアルコール等の分岐鎖アルコール等が挙げられる。

【0064】

また、アルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール；コレステロール、シトステロール、ラノステロール等を挙げることができる。

【0065】

また、増粘剤としては、アラビアゴム、トラガントカム、ガラクトン、キャロプガム、グアーガム、カラギーナン、ペクチン、寒天、デンプン（トウモロコシ、コムギ、ジャガイモ、コメ）等の植物系高分子、デキストラン、プルラン等の微生物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、コラーゲン、カゼイン、ゼラチン等の動物系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、POE系高分子、POEポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸アミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラポナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等の無機系水溶性高分子等の水溶性高分子を挙げることができる。

【0066】

また、キレート剤としては、シトラマル酸、アガル酸、グリセリン酸、シキミ酸、ヒノキチオール、没食子酸、タンニン酸、コーヒー酸、エチレンジアミン四酢酸、エチレンジアミン四酢酸、ジエチレントリアミン五酢酸、フィチン酸、ポリリン酸、メタリン酸、ならびにこれらの類似体ならびにこれらのアルカリ金属塩およびカルボン酸エステルを挙げることができる。

【0067】

また、紫外線吸収剤としては、パラアミノ安息香酸等の安息香酸系紫外線吸収剤；アントラニル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤；サリチル酸オクチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤；パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤；2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等の紫外線吸収剤が挙げられる。

【0068】

また、保湿剤としては、ポリエチレングリコール（以下、PEGという。）、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、キシリトール、マルチトール、マルトース、D-マンニット、ブドウ糖、果糖、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、グルコサミン、シクロデキストリン等を挙げることができる。

【0069】

また、薬効成分としては、ビタミンA油、レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸アミド、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、ビタミンD<sub>2</sub>、d1- $\alpha$ -トコフェロール、パントテン酸、ビオチン等のビタミン類；アズレン、グリチルリチン等の抗炎症剤；アルブチン等の美白剤、エストラジオール等のホルモン類；酸化亜鉛、タンニン酸等の収斂剤；L-メントール、カンフル等の清涼剤；その他塩化リゾチーム、塩酸ピリドキシン、

イオウ等を配合することができる。さらに多様な薬効を示す各種抽出物を配合することができる。すなわちドクダミエキス、オウバクエキス、カンゾウエキス、シャクヤクエキス、ボタンビエキス、ヘチマエキス、ユキノシタエキス、ユーカリエクス、チョウジエキス、マロニエエキス、ヤグルマギクエキス、海藻エキス、タイムエキス等と挙げることができる。

#### 【0070】

また、防腐剤としては、安息香酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、パラクロルメタクレゾール、ヘキサクロロフェン、塩化ベンザルコニウム、塩化クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、感光素、フェノキシエタノール等を挙げることができる。

#### 【0071】

また、その他、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム等の中和剤；乳酸、クエン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、炭酸水素ナトリウム炭酸水素アンモニウム等のpH調整剤；アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、カロチノイド等の抗酸化剤；メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤を本発明の製剤に配合することができる。

#### 【0072】

また、必要に応じて適当な粉末成分、香料、色素等を、所期の効果を損なわない範囲で本発明の製剤に配合することもできる。

#### 【0073】

上記成分は例示であり、これらに限定されるものではない。またこれら成分は、所望する形態に応じた処方に従い、適宜組み合わせることで配合することが可能である。

#### 【0074】

本発明の皮膚外用組成物は前記成分を配合して常法にしたがって調製することができる。

#### 【0075】

本発明の皮膚外用組成物は、医薬品、医薬部外品（軟膏剤、歯磨剤等）及び化粧品〔洗顔料、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス（美容液）、パック・マスク等の基礎化粧品；ファンデーション、口紅等のメーキャップ化粧品；口腔化粧品、芳香化粧品、毛髪化粧品、ボディ化粧品等〕の形態に広く適用可能である。なお、これらの形態に、本発明の皮膚外用組成物の取り得る形態が限定されるものではない。

#### 【0076】

また、剤型としては、水溶液系、可溶化系、乳化系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系等、幅広い剤型を取り得る。

#### 【0077】

本発明の皮膚外用組成物を使用することにより、不全角化を抑制して肌状態を良好な状態に維持し、また改善し、さらに毛穴を縮小することで、毛穴の目立ちを抑えた若々しくみずみずしい肌を提供することが可能である。

#### 【実施例】

#### 【0078】

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。配合量は特に断りのない限り質量％である。

#### 【0079】

##### 「実施例1」不全角化抑制効果試験

グリシン誘導体類等の評価試料として、主に3質量％水溶液（30質量％エタノールを含む。ただし、ヒダントイン酸のみ20質量％エタノールを含む。）を調製した。なおpHは7.0～7.5になるように、塩酸または水酸化ナトリウムで調整した。また、溶解度が低い場合はそれに応じて溶液を調製した。

#### 【0080】

ヘアレスマウス（HR-1；星野実験動物）の Maus 背部に 10 質量%オレイン酸（溶媒：エタノール）を  $100\mu\text{l}$  塗布した。この後、試料溶液（グリシン誘導体類等）を  $100\mu\text{l}$  ずつ塗布した。これを 3 日間続けた。その翌日、背部の皮膚状態を CCD カメラで観察し、肌荒れ状態（角層剥離および紅斑）を評価した。コントロール塗布の肌状態を 2.0、全く肌荒れの無い状態を 0.0 とし、肌状態に応じて 0.25 点間隔で視感評価した。また同時に、ヘアレスマウス背部の角層をテープで剥離し、ヘマトキシリンで核を染色して、不全角化の度合いを観察し、1.0～3.0 の範囲で 0.25 刻みで評価した。なお、評点が高いほど有核角層細胞数が多い、すなわち不全角化が進んでいることを示す。結果を表 1 に示す。

【0081】

【表 1】

試料	濃度(質量%)	視感判定値 (4匹の平均)	不全角化度 (4匹の平均)
対照水溶液	—	2.0	2.0
ヒダントイン酸	3	1.4	1.3
N-エチルグリシン	3	1.3	1.2
N-フェニルグリシン	3	1.3	1.2
グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	3	1.3	1.1
グリシルサルコシン	3	1.5	1.4
グリシンアミド塩酸塩（比較例）	3	1.9	2.0
馬尿酸（比較例）	1	1.8	1.9
ペタイン（比較例）	3	1.8	1.8
バイシン（比較例）	3	1.9	2.0
ニトリロ三酢酸（比較例）	0.4	1.9	2.0
N, N-ジメチルグリシン（比較例）	3	2.1	2.3
トリシン（比較例）	2	2.0	2.1
N-アセチルグリシン（比較例）	3	1.9	2.0
エチル-1-ピペリジン酢酸（比較例）	3	1.8	1.9
メチルモルフォリノ酢酸（比較例）	3	1.9	2.0
ヒダントイン（比較例）	1	2.1	2.0
ホスホノメチルグリシン（比較例）	1	1.9	2.1

【0082】

濃度：30 質量%エタノールを含む水溶液中の濃度（ただし、ヒダントイン酸のみ 20 質量%エタノールを含む水溶液中の濃度）

【0083】

表 1 から明かなように、ヒダントイン酸、N-エチルグリシン、N-フェニルグリシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、グリシルサルコシンに不全角化の抑制効果が認められた。一方、比較例の結果に見られるように、例えば、カルボキシル基がアミドになったもの（グリシンアミド塩酸塩やヒダントイン）では効果がなかった。また、アミノ基側の修飾では、N-エチルやN-フェニル基では効果があるが、N, N-ジメチルやN-アセチルになると効果は消失した。

【0084】

「実施例 2」ヒト毛穴縮小効果

健常人男性の頬部を用い、1ヶ月間 1 日 2 回試料を塗布する実験を各群 5 人で行った。グリシン誘導体類等の各 3 質量%水溶液（15 質量%エタノールを含む）を調製した。なお pH は 7.0～7.5 になるように、塩酸または水酸化ナトリウムで調整した。対照は 15 質量%エタノール溶液を用い、前記 3 質量%水溶液と前記対照溶液を半面ずつ塗布した。



## 【0085】

塗布連用前と連用後にレプリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を、3次元レーザースキャン顕微鏡で観察した。毛穴の大きさは、視感判定により1～13の13段階（数字が大きい程毛穴は大きい。）で評価し、塗布前後の評点の差（塗布後－塗布前）を算出して、各薬剤の有効性を検討した。結果を表2に示す。

## 【0086】

【表2】

試料	レプリカ判定値（n = 5の平均）
対照水溶液	0. 3
N－エチルグリシン	－1. 4
N－フェニルグリシン	－1. 0
ヒダントイン酸	－0. 8
グリシルサルコシン	－0. 8

## 【0087】

表2から明かなように、N－エチルグリシン、N－フェニルグリシン、ヒダントイン酸、グリシルサルコシンに毛穴縮小効果が認められた。

## 【0088】

「実施例3」N－エチルグリシン塗布によるヒトの不全角化抑制および毛穴縮小効果  
実施例2に記載したヒト毛穴縮小効果試験の中で、N－エチルグリシンの塗布に関して、テープで取得した角層の有核角層細胞数の測定し不全角化の改善を検討した。また、レプリカを用いて3. 34 mm×3. 34 mmの範囲の毛穴サイズを実際に測定し、縮小効果を検討した。

## 【0089】

具体的には、試料塗布後についてのみ、カットテープ（ニチバン）で角層を採取し、0. 1 mg/mlになるようPBSに溶解したヘキスト33342溶液を添加し、20分暗所で放置後、蛍光顕微鏡で12 mm×34 mmの範囲の有核細胞数を測定した。また、シルフロ（Flexico社）を用いて作製したレプリカについては、試料塗布前と後で同一箇所（3. 34 mm×3. 34 mm）の3次元形状を共焦点顕微鏡（HD100D、レーザーテック）で取り込み、毛穴の大きさ（面積値）を測定・比較した。

## 【0090】

有核角層細胞数の測定結果を図1に、レプリカの解析による毛穴面積の変化を図2に示す。その結果、3質量％N－エチルグリシンを塗布した側の方が有核細胞数は少なく、不全角化が抑制される傾向にあることが分かった。また、毛穴面積について、コントロール側では少しの減少（塗布前に比べ平均92％）であるのに対し、N－エチルグリシン塗布側ではより大きな減少（塗布前に比べ平均73％）が見られ、本化合物の毛穴縮小効果が確認された。

## 【0091】

「実施例4」オレイン酸塗布による肌荒れに対する抑制効果。

オレイン酸塗布による肌荒れに対するグリシン誘導体類の抑制効果を調べるため、塗布前と塗布後での水分蒸散量（TEWL値）を測定し、その差の値をコントロール（対照水溶液）と比較し、効果を調べた。試料の調製および塗布方法は実施例1に従った。なお、TEWLはTEWA meter TM210（Courage+Kazaka社）を用いて測定した。

## 【0092】

ヘアレスマウス (HR-1、各群 4 匹) のマウス背部に 10 質量%オレイン酸 (溶媒: エタノール) を  $100\mu\text{l}$  塗布した。この後試料溶液 (グリシン誘導体類等) を  $100\mu\text{l}$  ずつ塗布した。これを 3 日間続けた。その翌日、背部の TEWL 値を測定し、4 匹の値を平均した。結果を表 3 に示す。ΔTEWL 値が大きいほど肌荒れが悪化したことを示す。

【0093】

【表 3】

試料	濃度 (質量%)	ΔTEWL 値
対照水溶液	—	12.0
ヒダントイン酸	3	8.0
N-エチルグリシン	3	9.0
N-フェニルグリシン	3	7.9
グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	3	6.7
ニコチノイルグリシン	0.1	7.4
グリシンアミド塩酸塩 (比較例)	3	12.4
馬尿酸 (比較例)	1	10.5
ベタイン (比較例)	3	10.6
パisin (比較例)	3	12.0
ニトリロ三酢酸 (比較例)	0.4	11.5
N, N-ジメチルグリシン (比較例)	3	15.5
トリシン (比較例)	2	12.2
N-アセチルグリシン (比較例)	3	14.7
エチル-1-ピペリジン酢酸 (比較例)	3	10.7
メチルモルフォリノ酢酸 (比較例)	3	10.8
ヒダントイン (比較例)	1	17.6
ホスホノメチルグリシン (比較例)	1	11.4

【0094】

表 3 から明かなように、ヒダントイン酸、N-フェニルグリシン、N-エチルグリシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、ニコチノイルグリシン塗布により、ΔTEWL 値が対照水溶液に比べ有意に低く、肌荒れ防止・改善効果が認められた。

【0095】

以下、本発明に係る皮膚外用組成物を製剤例として示す。なお、製剤例のいずれの組成物も、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善等の優れた効果を有していた。

【0096】

製剤例 1 化粧水

成分

配合量 (質量%)

(1) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(2) グリセリン	4.0
(3) オレイルアルコール	0.1
(4) POE (20) ソルピタンモノラウリン酸エステル	0.5
(5) POE (15) ラウリルアルコールエステル	0.5
(6) エタノール	10.0
(7) N-エチルグリシン	3.0
(8) 精製水	残余

【0097】

(製法)

(8) 精製水に (1) および (2) を室温にて溶解し水相とした。(6) エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで (7) N-エチルグリシンを添加

した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

【0098】

製剤例 2 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) POE (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8) N-フェニルグリシン	3.0
(9) グリセリン	4.0
(10) イオン交換水	残余

【0099】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

【0100】

製剤例 3 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) POE (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8) ヒダントイン酸	1.0
(9) グリセリン	4.0
(10) イオン交換水	残余

【0101】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

【0102】

製剤例 4 化粧水

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10.0
(2) オレイルアルコール	0.1
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4) POE (15) ラウリルエーテル	0.5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8) グリシルサルコシン	5.0

- (9) グリセリン 4.0  
(10) イオン交換水 残余

## 【0103】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0104】

## 製剤例 5 化粧水

成分

配合量 (質量%)

(アルコール相)

- (1) エタノール 10.0  
(2) オレイルアルコール 0.1  
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル 0.5  
(4) POE (15) ラウリルエーテル 0.5  
(5) 防腐剤 適量  
(6) 香料 適量

(水相)

- (7) 1, 3-ブチレングリコール 6.0  
(8) N-ニコチノイルグリシン 0.01  
(9) N-フェニルグリシン 0.01  
(9) グリセリン 4.0  
(10) イオン交換水 残余

## 【0105】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0106】

## 製剤例 6 化粧水

成分

配合量 (質量%)

(アルコール相)

- (1) エタノール 10.0  
(2) オレイルアルコール 0.1  
(3) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル 0.5  
(4) POE (15) ラウリルエーテル 0.5  
(5) 防腐剤 適量  
(6) 香料 適量

(水相)

- (7) 1, 3-ブチレングリコール 6.0  
(8) N-エチルグリシン 20.0  
(9) グリセリン 4.0  
(10) イオン交換水 残余

## 【0107】

(製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

## 【0108】

## 製剤例 7 化粧水

成分

配合量 (質量%)

- (1) 1, 3-ブチレングリコール 6.0  
(2) グリセリン 4.0  
(3) オレイルアルコール 0.1  
(4) POE (20) ソルビタンモノラウリン酸エステル 0.5  
(5) POE (15) ラウリルアルコールエステル 0.5

(6) エタノール	10.0
(7) ヒダントイン酸	1.0
(8) N-エチルグリシン	1.0
(9) N-(2-ヒドロキシエチル) エチレンジアミン三酢酸	0.2
(10) 精製水	残余

## 【0109】

(製法)

(10) 精製水に (1) および (2) を室温にて溶解し水相とした。(6) エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで (7) ヒダントイン酸および (8) N-エチルグリシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

## 【0110】

製剤例 8 クリーム

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリルアルコール	6.0
(2) ステアリン酸	2.0
(3) 水添ラノリン	4.0
(4) スクワラン	9.0
(5) オクチルドデカノール	10.0
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(7) PEG1500	4.0
(8) POE (25) セチルアルコールエステル	3.0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2.0
(10) N-エチルグリシン	0.2
(11) トコフェロール	0.1
(12) 精製水	残余

## 【0111】

(製法)

(12) 精製水に (6)、(7) を加え 70℃ に加熱調整した。(1) ~ (5) を加熱溶解後、(8) ~ (9)、(11) を加え 70℃ に調整した。ここに (10) を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してクリームを得た。

## 【0112】

製剤例 9 クリーム

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリルアルコール	6.0
(2) ステアリン酸	2.0
(3) 水添ラノリン	4.0
(4) スクワラン	9.0
(5) オクチルドデカノール	10.0
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6.0
(7) PEG1500	4.0
(8) POE (25) セチルアルコールエステル	3.0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2.0
(10) グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	10.0
(11) トコフェロール	0.1
(12) 精製水	残余

## 【0113】

(製法)

(12) 精製水に (6)、(7) を加え 70℃ に加熱調整した。(1) ~ (5) を加熱溶解後、(8) ~ (9) (11) を加え 70℃ に調整した。ここに (10) を添加した。

これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してクリームを得た。

## 【0114】

## 製剤例 10 クリーム

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリン酸	5.0
(2) ステアリルアルコール	4.0
(3) イソプロピルミリステート	18.0
(4) グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
(5) プロピレングリコール	10.0
(6) ヒダントイン酸	3.0
(7) 水酸化カリウム	0.2
(8) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(9) 防腐剤	適量
(10) 香料	適量
(11) イオン交換水	残余

## 【0115】

## (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、ヒダントイン酸及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

## 【0116】

## 製剤例 11 クリーム

成分	配合量 (質量%)
ステアリン酸	6.0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2.0
POE (20) ソルビタンモノステアリン酸エステル	1.5
プロピレングリコール	10.0
グリセリントリオクタノエート	10.0
スクワレン	5.0
グリシルサルコシンエチルエステル塩酸塩	0.001
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
エチルパラベン	0.3
香料	適量
イオン交換水	残余

## 【0117】

## (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

## 【0118】

## 製剤例 12 美容液

成分	配合量 (質量%)
(A相)	
(1) エチルアルコール (95%)	10.0
(2) POE (20) オクチルドデカノール	1.0
(3) パントテニールエーシルエーテル	0.1
(4) ASDA・4Na	1.5

(5) メチルパラベン	0.15
(6) エタノール	10.0
(B相)	
(7) 水酸化カリウム	0.1
(C相)	
(8) グリセリン	5.0
(9) ジプロピレングリコール	10.0
(10) N-エチルグリシン	1.0
(11) カルボキシビニルポリマー	0.2
(12) 精製水	残余

【0119】

(製法)

- (6) エタノールに (5) メチルパラベンと香料を加え、溶解した (アルコール相)。  
 (12) 精製水にこのアルコール相およびその他の成分を加え可溶化し、充填した。

【0120】

製剤例 13 美容液

成分

配合量 (質量%)

(A相)	
95%エタノール	10.0
POE (20) オクチルドデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニルエチルエーテル	0.1
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2
ヒダントイン酸	2.0
イオン交換水	残余

【0121】

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

【0122】

製剤例 14 美容液

成分

配合量 (質量%)

(A相)	
95%エタノール	10.0
POE (20) オクチルドデカノール	1.0
メチルパラベン	0.15
パントテニルエチルエーテル	0.1
(B相)	
水酸化カリウム	0.1
(C相)	
グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

N-フェニルグリシン	3.0
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	2.0
イオン交換水	残余
【0123】	

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

【0124】

製剤例15 乳液

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) POE (10) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) PEG1500	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) ヒダントイン酸	1.0
(9) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(10) エチルパラベン	0.3
(11) カルボキシビニルポリマー	0.05
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

【0125】

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、ヒダントイン酸及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

【0126】

製剤例16 乳液

成分	配合量 (質量%)
(1) ステアリン酸	2.5
(2) セチルアルコール	1.5
(3) ワセリン	5.0
(4) 流動パラフィン	10.0
(5) POE (10) モノオレイン酸エステル	2.0
(6) PEG1500	3.0
(7) トリエタノールアミン	1.0
(8) N-エチルグリシン	0.5
(9) 亜硫酸水素ナトリウム	0.01
(10) エチルパラベン	0.3
(11) カルボキシビニルポリマー	0.05
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

【0127】

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、N-エチルグリシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解



して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

## 【0128】

## 製剤例17 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1) 95%エタノール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) POE(15)オレイルアルコールエール	2.0
(4) N-エチルグリシン	0.5
(5) 亜硫酸水素ナトリウム	0.03
(6) ヒダントイン酸	0.5
(7) カルボキシビニルポリマー(「カーボポール941」)	1.0
(8) 苛性カリ	0.15
(9) L-アルギニン	0.1
(10) 香料	適量
(11) 防腐剤	適量
(12) 精製水	残余

## 【0129】

## (製法)

(12) 精製水に(4)および(7)を均一に溶解した(水相)。一方、(1)に(2)、(3)、および(5)、(6)、(10)を溶解し、これを水相に添加した。次いで(8)、(9)で中和させ増粘して、ゼリーを得た。

## 【0130】

## 製剤例18 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1) 95%エタノール	10.0
(2) ジプロピレングリコール	15.0
(3) POE(50)オレイルエーテル	2.0
(4) カルボキシビニルポリマー	1.0
(5) 水酸化ナトリウム	0.15
(6) N-フェニルグリシン	1.0
(7) グリシルサルコシン	1.0
(8) メチルパラベン	0.2
(9) 香料	適量
(10) イオン交換水	残余

## 【0131】

## (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにN-フェニルグリシン、グリシルサルコシン及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

## 【0132】

## 製剤例19 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5.0
POE(60)硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
オリーブ油	5.0

酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2
(C相)	
N-エチルグリシン	1.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	
(ケン化度90、重合度2000)	13.0
エタノール	7.0
イオン交換水	残余
【0133】	

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

【0134】

製剤例 20 ピールオフ型パック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10.0
POE (15) オレイルアルコールエーテル	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
(水相)	
ヒダントイン酸	0.5
グルタチオン	3.0
アルブチン	3.0
ポリビニルアルコール	12.0
PEG1500	1.0
イオン交換水	残余

【0135】

(製法)

80℃にて水相を調製し、50℃に冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

【0136】

製剤例 21 ピールオフ型パック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10.0
POE (15) オレイルアルコールエーテル	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
(水相)	
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	1.0
ポリビニルアルコール	12.0
PEG1500	1.0
イオン交換水	残余

【0137】

(製法)

80℃にて水相を調製し、50℃に冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

## 【0138】

## 製剤例 22 粉末入りパック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
N-エチルグリシン	1.0
プロピレングリコール	7.0
亜鉛華	25.0
カオリン	20.0
イオン交換水	残余

## 【0139】

## (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

## 【0140】

## 製剤例 23 粉末入りパック

成分	配合量 (質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
ヒダントイン酸	0.2
プロピレングリコール	7.0
亜鉛華	25.0
カオリン	20.0
イオン交換水	残余

## 【0141】

## (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

## 【0142】

## 製剤例 24 固形パウダリーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15.0
(2) セリサイト	10.0
(3) 球状ナイロン粉末	10.0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5) 窒化ホウ素	5.0
(6) 二酸化チタン	5.0
(7) 酸化鉄	3.0
(8) ステアリン酸亜鉛	5.0
(9) N-エチルグリシン	1.0
(10) 流動パラフィン	残余
(11) トリイソオクタン酸グリセリン	15.0

(12) セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

## 【0143】

(製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

## 【0144】

製剤例 25 固形パウダリーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15.0
(2) セリサイト	10.0
(3) 球状ナイロン粉末	10.0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5) 窒化ホウ素	5.0
(6) 二酸化チタン	5.0
(7) 酸化鉄	3.0
(8) ステアリン酸亜鉛	5.0
(9) ヒダントイン酸	1.0
(10) 流動パラフィン	残余
(11) トリイソオクタン酸グリセリン	15.0
(12) セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

## 【0145】

(製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

## 【0146】

製剤例 26 固形パウダリーファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) タルク	15.0
(2) セリサイト	10.0
(3) 球状ナイロン粉末	10.0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5) 窒化ホウ素	5.0
(6) 二酸化チタン	5.0
(7) 酸化鉄	3.0
(8) ステアリン酸亜鉛	5.0
(9) N-フェニルグリシン	1.0
(10) N-ニコチノイルグリシン	1.0
(11) 流動パラフィン	残余
(12) トリイソオクタン酸グリセリン	15.0
(13) セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0147】

(製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(15)の各成分を混合したものを加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

## 【0148】

## 製剤例 27 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10.0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3) 雲母チタン	2.0
(4) シリコーン処理セリサイト	2.0
(5) シリコーン処理マイカ	12.0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8) イオン交換水	残余
(9) N-エチルグリシン	2.0
(10) デカメチルシクロペンタンシロキサン	18.0
(11) ジメチルポリシロキサン	5.0
(12) スクワラン	1.0
(13) POE変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0149】

## (製法)

(9) ~ (15) の各成分を均一に混合溶解したものに、混合粉碎した (1) ~ (7) を加えて分散させた。この分散液に、(8) を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

## 【0150】

## 製剤例 28 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10.0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3) 雲母チタン	2.0
(4) シリコーン処理セリサイト	2.0
(5) シリコーン処理マイカ	12.0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8) イオン交換水	残余
(9) ヒダントイン酸	2.0
(10) デカメチルシクロペンタンシロキサン	18.0
(11) ジメチルポリシロキサン	5.0
(12) スクワラン	1.0
(13) POE変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0151】

## (製法)

(9) ~ (15) の各成分を均一に混合溶解したものに、混合粉碎した (1) ~ (7) を加えて分散させた。この分散液に、(8) を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

## 【0152】

## 製剤例 29 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量 (質量%)
(1) 球状ナイロン	10.0

(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3) 雲母チタン	2.0
(4) シリコーン処理セリサイト	2.0
(5) シリコーン処理マイカ	12.0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8) イオン交換水	残余
(9) 1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	3.0
(10) デカメチルシクロペンタンシロキサン	18.0
(11) ジメチルポリシロキサン	5.0
(12) スクワラン	1.0
(13) POE変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

## 【0153】

(製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したものに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

【図面の簡単な説明】

## 【0154】

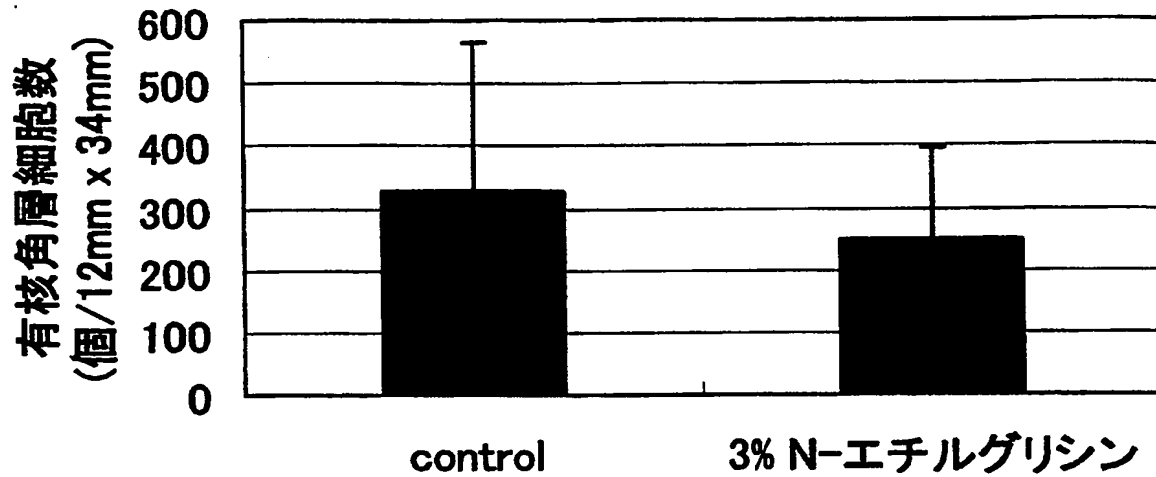
【図1】3質量%N-エチルグリシン溶液及びコントロール(15質量%エタノール溶液)塗布後の有核角層細胞数を示す図である。

【図2】3質量%N-エチルグリシン溶液及びコントロール(15質量%エタノール溶液)塗布前後に採取したレプリカの解析による毛穴面積の変化量(相対値)を示す図である。

【書類名】 図面

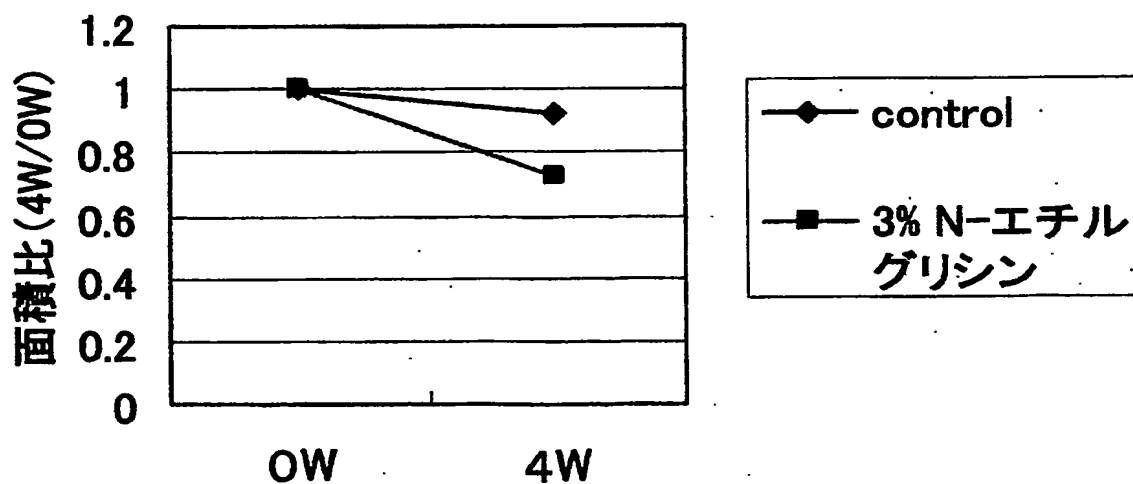
【図 1】

## 不全角化への影響(塗布4週間後)



【図 2】

## 毛穴(総面積)への影響



## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善等の機能を有する新規な不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤を提供すること、さらに前記機能を有する皮膚外用組成物を提供すること。

【解決手段】グリシン誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。また、前記グリシン誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。さらに、前記グリシン誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する皮膚外用組成物。

【選択図】なし



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-397307
受付番号	50301956296
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年11月28日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月27日

特願 2 0 0 3 - 3 9 7 3 0 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 9 5 9 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 号

氏 名

株式会社資生堂

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017356

International filing date: 22 November 2004 (22.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-397307  
Filing date: 27 November 2003 (27.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 27 January 2005 (27.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse